

Perbandingan Kesintasan Tiga Tahun pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut antara Protokol Pengobatan 2006 dan 2013

RAHIMUL YAKIN¹, SYAHRIZAL SYARIF², EDI SETIAWAN TEHUTERU³

¹Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

²Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

³SMF Anak, Rumah Sakit Kanker "Dharmas", Jakarta

Diterima: 6 September 2017; Direview: 2 Oktober 2017; Disetujui: 7 Oktober 2017

ABSTRACT

Treatment of children with Acute lymphoblastic leukemia was developing, currently in Indonesia there are several commonly used protocols such as National protocol (Jakarta), WK-LLA 2000 protocol, LLA protocol 2006 and protocol LLA 2013. The purpose of this study to determine the probability of survival 3 years in children with acute lymphoblastic leukemia between protocols 2006 and 2013. This study used a mix method of retrospective cohorts and in-depth interviews. The population in this study were LLA children aged 1–15 years who received protocol 2006 and 2013 in RSKD Jakarta from 2008–2016 is 68 children with research time from April 2016 until June 2016. Data were analyzed using Cox Regression. The result of this study shows that the 3-year survival probability of LLA remission based on the 2006 treatment protocol is 30% and the treatment protocol of 2013 is 27%. A 3-year survival event remission occurred between 2006 and 2013 treatment protocols of HR 1.57 (90% CI 0.577–4.299), but the difference between the two protocols was not statistically significant with p-value 0.456. The results of in-depth interviews were also obtained in protocols 2006 and 2013 in the same principle but there remain some differences between the both of the treatment schedule and doses are cumulatively increased. The conclusions of these two protocols are in principle the same and there is not much difference in inputs and processes.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Indonesian protocol LLA - 2006, Indonesian protocol LLA - 2013

ABSTRAK

Pengobatan pada anak leukemia limfoblastik akut terus dikembangkan. Saat ini, di Indonesia ada beberapa protokol yang lazim digunakan, yaitu protokol Nasional (Jakarta), protokol WK-LLA 2000, protokol LLA 2006, dan protokol LLA 2013. Tujuan studi ini untuk mengetahui probabilitas kesintasan hidup tiga tahun pada anak leukemia limfoblastik akut antara protokol 2006 dan 2013. Studi ini menggunakan *mix method*, yaitu kohort retrospektif dan wawancara mendalam. Populasi dalam penelitian ini adalah anak LLA usia 1–15 tahun yang mendapatkan protokol 2006 dan 2013 di Rumah Sakit Kanker "Dharmas"/RSKD, Jakarta, dari 2008–2016 sebanyak 68 anak dengan waktu penelitian dari April 2016 sampai Juni 2016. Data dianalisis dengan *Cox Regression*. Hasil studi menunjukkan probabilitas kesintasan tiga tahun terjadi remisi pada anak LLA berdasarkan protokol pengobatan 2006 sebesar 30% dan protokol pengobatan 2013 sebesar 27%. Perbedaan kesintasan tiga tahun terjadi remisi antara protokol pengobatan 2006 dan 2013 sebesar HR 1,57 (CI 90% 0,577–4,299). Namun, perbedaan antara kedua protokol ini tidak bermakna secara statistik dengan p-value 0,456. Hasil wawancara mendalam juga menunjukkan pada protokol 2006 dan 2013 secara prinsip sama, tetapi tetap ada beberapa perbedaan di antara keduanya, seperti jadwal pengobatan dan dosis secara kumulatif meningkat. Studi ini menyimpulkan bahwa secara prinsip kedua protokol ini sama dan tidak terdapat banyak perbedaan dalam hal *input* serta proses.

Kata Kunci: leukemia limfoblastik akut, protokol LLA 2006, protokol LLA 2013

KORESPONDENSI:

Rahimul Yakin

Departemen Epidemiologi,
Fakultas Kesehatan
Masyarakat,
Universitas Indonesia.
E-mail:
rahimul.safa@gmail.com

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan leukemia yang paling sering terjadi pada anak-anak. Leukemia jenis ini merupakan 25% dari semua jenis kanker yang mengenai anak di bawah usia 15 tahun. Paling sering terjadi pada anak usia 3–5 tahun, tetapi kadang terjadi pada usia remaja dan dewasa.¹ Di Indonesia, saat ini terdapat sekitar 80.000.000 anak yang berumur di bawah usia 15 tahun dan diperkirakan terdapat sekitar 3000 kasus LLA baru anak setiap tahun. Berdasarkan *Buletin Data dan Jendela Informasi Kesehatan* (2015) didapatkan peningkatan jumlah kasus baru penderita leukemia dari tahun 2010–2013. Pada 2010 didapatkan jumlah kasus baru sebanyak 31 dengan jumlah kematian 19 orang, sedangkan pada 2013 kasus baru sebanyak 55 dan kematian 30 orang.²

Dilihat dari tingginya kasus LLA pada anak dibandingkan jenis leukemia lain, dirasa perlu mengetahui keberhasilan pengobatan yang didapat berdasarkan angka kejadian hidup (*survival rate*). Dengan mengikuti perjalanan penyakit dapat diketahui berapa lama pasien dapat bertahan hidup dan faktor apa saja yang memengaruhi lama hidupnya seorang pasien bertahan hidup.³

Faktor tertentu yang dapat memengaruhi kemajuan kondisi pada anak (prognosis) disebut faktor prognostik. Prognostik membantu memutuskan apakah seorang anak dengan leukemia harus menerima perawatan standar atau perawatan yang lebih intensif. Anak-anak dengan LLA diklasifikasikan menjadi kelompok risiko, yaitu risiko standar, risiko tinggi, atau risiko sangat tinggi; dengan perawatan yang lebih intensif diberikan kepada pasien risiko tinggi.⁴

Saat ini, di Indonesia sudah ada beberapa protokol yang lazim digunakan untuk pasien LLA, yaitu protokol Nasional (Jakarta), protokol WK-LLA 2000, protokol LLA 2006, dan protokol LLA 2013. Berdasarkan laporan evaluasi protokol LLA Indonesia 2006 pada forum Kongres Nasional Ikatan Dokter Anak Indonesia dari masing-masing institusi pendidikan dokter spesialis anak di seluruh Indonesia, disepakati hasil evaluasi/penyempurnaan protokol LLA Indonesia 2006 disebut sebagai Protokol LLA Indonesia 2013.

Keberhasilan terapi LLA terdiri dari kontrol sumsum tulang dan penyakit sistemiknya, juga terapi atau pencegahan SSP (susunan saraf pusat). Hal ini dapat tercapai dengan kombinasi pemberian kemoterapi dan terapi pencegahan SSP. Lama rata-rata terapi LLA bervariasi, antara 1,5 tahun sampai 3 tahun, untuk eradikasi populasi sel leukemia. Sedangkan pemberian terapi dibagi menjadi 4, yaitu

induksi remisi, intensifikasi atau konsolidasi, profilaksis susunan saraf pusat, dan pemeliharaan jangka panjang.⁵

Salah satu tempat yang menjadi sorotan peneliti adalah Rumah Sakit Kanker “Dharmas” Jakarta, karena merupakan rumah sakit rujukan untuk hematologi anak. Saat ini, di Rumah Sakit Kanker “Dharmas”, Jakarta, protokol pengobatan yang digunakan untuk pasien anak dengan LLA pada tahun 2006–2012 adalah protokol 2006, sedangkan pada tahun 2013 sampai sekarang menggunakan protokol 2013.

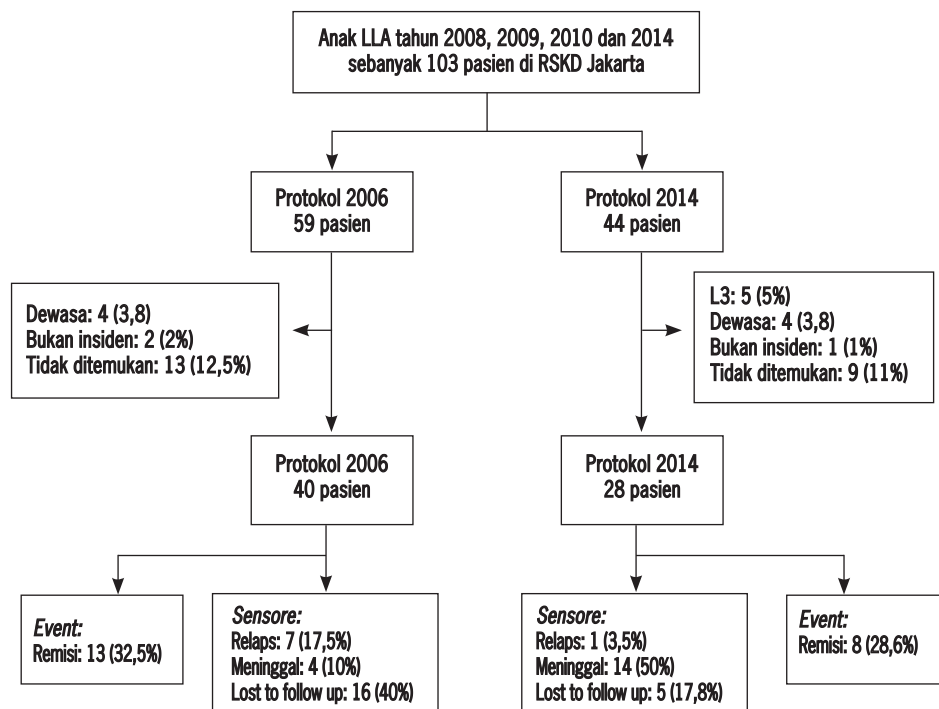
Rumah Sakit Kanker “Dharmas”, Jakarta, telah lama merawat pasien anak leukemia akut. Akan tetapi, sepanjang pengetahuan peneliti, belum ada penelitian yang meneliti *survival* (kesintasan hidup) pada kasus leukemia yang membandingkan antara protokol pengobatan 2006 dengan protokol pengobatan 2013. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesintasan hidup pasien leukemia limfoblastik akut yang mendapat protokol pengobatan 2006 dan 2013.

Dengan diketahuinya perbedaan kesintasan hidup pasien leukemia berdasarkan tipe protokol pengobatan diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai pengobatan anak dengan leukemia limfoblastik akut di Rumah Sakit Kanker “Dharmas”.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi *mix methods*, yaitu kohort retrospektif dan wawancara mendalam. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kanker “Dharmas” (RSKD), Jakarta. Data kohort retrospektif didapatkan dari register kanker anak LLA, formulir protokol Indonesia LLA 2006 dan 2013, serta status rekam medis yang dibagi menjadi dua periode, yaitu periode pertama dari Januari 2008 sampai Desember 2010 diikuti selama 3 tahun hingga Desember 2013; dan periode kedua dari Januari 2014 sampai Desember 2014 diikuti selama 3 tahun sampai April 2017. Adapun pada metode wawancara mendalam, data diperoleh dari para informan, yaitu 2 dokter spesialis anak dan 5 perawat yang bertugas di bangsal kanker anak RSKD.

Pengumpulan data dilakukan pada April sampai Mei 2017, terdiri dari register kanker, protokol pengobatan 2006 dan 2013, serta status rekam medis anak LLA Rumah Sakit Kanker “Dharmas”. Namun, tidak semua data register kanker dapat ditemukan di bagian rekam medis. Ada beberapa status rekam medis yang sudah tidak aktif dan ditempatkan terpisah-pisah. Jumlah keseluruhan pasien anak dari tahun 2008, 2009, 2010, dan 2014 sebesar 103 pasien anak LLA.



Bagan 1: Proses pemilihan sampel penelitian

Penelitian ini menggunakan *total sampling* berjumlah 68 anak yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: pasien anak usia 1-15 tahun, mendapatkan pengobatan kemoterapi menggunakan protokol Indonesia LLA 2006 dan 2013, serta tercatat tanggal kunjungan terakhir. Sedangkan kriteria eksklusi: anak dengan leukemia kronik atau leukemia mieoloblastik akut (LMA) dan leukemia limfoblastik akur (FAB L3).

Anak LLA yang mendapat pengobatan menggunakan protokol Indonesia LLA 2006 dan 2013 diikuti selama 3 tahun, dinilai apakah terjadi remisi atau sensor. Penilaian remisi didasarkan pada dokter yang merawat. Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang belakang menunjukkan *leukemic blast* kurang dari 5% dari 200 sel berinti. Sensor pada penelitian ini terdiri dari 3 bagian, yaitu kambuh (*relaps*), meninggal, atau hilang selama masa pengamatan. Dikatakan kambuh apabila terdapat lebih dari 20% sel blast di antara 200 sel inti pada sumsum tulang, adanya leukemik blast pada darah tepi, adanya limfoblast pada asupan dari sampel cairan serebrospinal yang diambil dalam interval 24 jam, dan adanya leukemik infiltrate di tempat lain. Dikatakan meninggal harus berdasarkan diagnosis dokter dan sedang dalam masa pengobatan kemoterapi menggunakan protokol Indonesian LLA 2006 dan 2013.

Stratifikasi protokol pengobatan dibagi menjadi dua, yaitu risiko tinggi dan risiko biasa. Anak LLA dengan risiko tinggi jika pada saat diagnosis usia <1 tahun dan atau >10 tahun, leukosit $>50000 \times 10^9/L$, terdapat $>15/3$ sel leukemia di cairan serebrospinal, massa mediastinum $>2/3$ dari diameter rongga thorak, *mixed leukemia (bilineage leukemia)*, dan T-sel leukemia. Adapun anak dengan risiko biasa, jika tidak didapatkan tanda-tanda dari risiko tinggi.

Kaplan-Meier mengestimasi probabilitas kesintasan dan *log rank test* digunakan untuk membandingkan probabilitas kesintasan pada protokol 2006 dan 2013 berdasarkan stratifikasi risiko tinggi dan biasa, serta membandingkan probabilitas kesintasan pada protokol 2006 dan 2013. Uji asumsi *proportional hazard* (PH) dilakukan dengan 3 cara, yaitu grafik *Kaplan-Meier*, *log log survival*, dan global tes. Semua variabel memenuhi asumsi PH sehingga analisis multivariat yang digunakan adalah *cox regression*.

Metode wawancara mendalam dianalisis berdasarkan model *Miles and Huberman*, di mana analisis data dilakukan saat pengumpulan data berlangsung dan setelah selesai pengumpulan data dalam periode tertentu. Pada saat wawancara, peneliti melakukan analisis terhadap jawaban yang diwawancarai. Bila jawaban yang diwawancarai terasa belum memuaskan

maka peneliti akan melanjutkan pertanyaan lagi sampai pada tahap tertentu di mana diperoleh data yang dianggap kredibel.

HASIL

Distribusi kesintasan anak LLA yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013 selama 3 tahun di Rumah Sakit Kanker “Dharmas” Jakarta dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1: Distribusi kesintasan anak LLA mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013 di RSKD Jakarta

No.	Variabel	Sampel (n=68)		Mean	Person time (orang-hari)	Insiden rate (per 10000 orang-hari)
		n	%			
1.	Protokol 06	40	58,8	834	22941	5,6
	Risiko Biasa	26	65	815	15645	5,7
	Risiko Tinggi	14	35	834	7296	5,4
2.	Protokol 13	28	41,2	847	12450	6,4
	Risiko Biasa	8	29	803	4045	7,4
	Risiko Tinggi	20	71	847	8405	5,9
3.	Waktu Pengamatan	68	100	843	35391	5,9

Distribusi frekuensi pada anak LLA yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013 selama 3 tahun di RSKD Jakarta berdasarkan status *failure* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2: Distribusi frekuensi protokol pengobatan 2006 dan 2013 berdasarkan status *failure*

Variabel	Event		Sensor		Total	
	n	%	n	%	N	%
Protokol 2006	13	32	27	68	40	100
Risiko biasa	9	35	17	65	26	100
Risiko tinggi	4	29	10	71	14	100
Protokol 2013	8	29	20	71	28	100
Risiko biasa	3	38	5	62	8	100
Risiko tinggi	5	25	15	75	20	100

Berdasarkan Tabel 3 didapatkan proporsi terjadi remisi pada protokol 2006 dan 2013 memiliki nilai yang hampir sama, yaitu 32% dan 29%. Berdasarkan klasifikasi protokol 2006 dan 2013, proporsi untuk terjadi remisi lebih besar pada klasifikasi risiko biasa dibandingkan klasifikasi risiko tinggi, yaitu protokol 2006 sebesar 35% dan protokol 2013 sebesar 38%.

Distribusi kesintasan anak LLA mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013 di RSKD Jakarta dengan total waktu pengamatan 35.391 hari didapatkan kecepatan remisi sebesar 6/10.000 anak/hari dengan rata-rata sebesar 843 hari. Anak LLA yang mendapatkan protokol 2006 berjumlah 40 anak

dan insiden terjadi remisi sebesar 5/10000 anak/hari. Sedangkan anak LLA yang mendapatkan protokol 2013 berjumlah 28 anak, di mana insiden terjadinya remisi sebesar 6/1.0000 anak/hari.

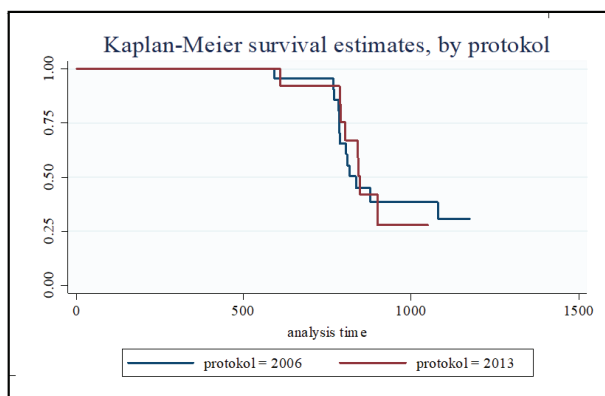
Probabilitas terjadi remisi pada anak dengan risiko tinggi mendapatkan protokol pengobatan 2006 sampai pengamatan hari ke- 1.172 sebesar 66%. Sedangkan anak dengan risiko tinggi yang mendapatkan protokol pengobatan 2013 probabilitas terjadi remisi sampai pengamatan hari ke-1.026 sebesar 39%.

Perbedaan probabilitas kesintasan dilihat dari hasil analisis *log rank test* yang mendapatkan p-value 0,3594. Artinya, tidak terdapat perbedaan probabilitas kesintasan 3 tahun anak LLA dengan risiko tinggi yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013.

Probabilitas terjadi remisi anak LLA risiko biasa yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 sampai pengamatan hari ke-1.172 sebesar 46%, sedangkan anak LLA dengan risiko biasa yang mendapatkan protokol pengobatan 2013 probabilitas terjadi remisi sampai pengamatan hari ke -1026 sebesar 88%.

Perbedaan probabilitas kesintasan dilihat dari hasil analisis *log rank test* didapatkan p-value 0,07. Artinya, terdapat perbedaan probabilitas kesintasan 3 tahun pada anak dengan risiko biasa yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013.

Probabilitas kesintasan hidup 3 tahun anak LLA yang mendapat protokol pengobatan 2006 dan 2013 digambarkan dari grafik *Kaplan –Meier* berikut.



Gambar 1: Grafik *Kaplan-Meier* kesintasan tiga tahun pada anak LLA yang mendapat protokol pengobatan 2006 dan 2013 di RSKD Jakarta

Gambar 1 menunjukkan protokol pengobatan 2006 sampai hari pengamatan ke-1.175 dan menunjukkan probabilitas terjadi remisi sebesar 69%. Sedangkan protokol 2013 sampai hari pengamatan ke-1051, probabilitas terjadi remisi sebesar 72%.

Perbedaan probabilitas kesintasan dilihat dari hasil analisis *log rank test* didapatkan *p-value* 0,9543. Artinya, tidak terdapat perbedaan probabilitas kesintasan tiga tahun pada anak LLA yang mendapatkan protokol pengobatan 2006 dan 2013.

Tabel 3 menunjukkan $HR_{adjusted}$ perbedaan antara protokol pengobatan 2006 dan 2013 terhadap probabilitas kesintasan tiga tahun pada anak dengan LLA, yakni sebesar 1,57 (CI 90% 0,577 – 4,299). Artinya, anak LLA yang mendapat protokol pengobatan 2013 memiliki kecepatan terjadi remisi sebesar 1,57 kali lebih cepat dibandingkan anak LLA yang mendapatkan protokol 2006 setelah dikontrol oleh variabel jenis kelamin, usia, dan leukosit. Namun, perbedaan antara kedua protokol pengobatan ini tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,456$.

Tabel 3: Analisis *cox regression* probabilitas kesintasan anak LLA berdasarkan jenis protokol pengobatan 2006 dan 2013

Variabel	HR	p-value	90%	
			Low	Upp
Protokol				
2006	<i>reff</i>			
2013	1,57	0,456	0,577	4,299
Jenis Kelamin				
Perempuan	<i>reff</i>			
Laki-laki	2,66	0,097	1,009	7,049
Usia				
1 – 9 tahun	<i>reff</i>			
<1 & >10 tahun	1,03	0,981	0,406	2,526
Leukosit				
<50.000 mm ³	<i>reff</i>			
≥50.000 mm ³	0,52	0,422	0,140	1,965

Berdasarkan hasil wawancara mendalam terhadap informan, seluruh informan memberikan informasi yang hampir sama, di mana secara prinsip kedua protokol ini sama. Akan tetapi, ada beberapa perbedaan obat di dalamnya, seperti pemberian jadwal pengobatan pada kedua protokol ini berbeda. Sedangkan komponen obat-obatan yang digunakan dan cara pemberiannya sama pada kedua protokol ini. Dari segi persiapan dan cara pemberian, kedua protokol ini sama. Namun, untuk dosis secara kumulatif protokol 2013 lebih tinggi daripada protokol 2006.

PEMBAHASAN

Klasifikasi yang digunakan untuk protokol 2006 dan 2013 sama, tidak terdapat perbedaan DI antara keduanya. Namun, dosis yang digunakan pada kedua protokol ini berbeda, secara kumulatif dosis yang digunakan pada protokol 2013 lebih meningkat dibandingkan pada protokol 2006.

Hasil penelitian menunjukkan klasifikasi anak LLA risiko tinggi yang mendapatkan protokol pengobatan 2013 probabilitas terjadi remisi selama tiga tahun pengamatan lebih besar dibandingkan dengan anak LLA yang mendapatkan protokol pengobatan 2006. Probabilitas terjadi remisi pada protokol 2013 sebesar 39% dan protokol 2006 66%. Hasil *log rank test* didapat *p-value* 0,3594. Artinya, secara statistik tidak terdapat perbedaan probabilitas kesintasan tiga tahun pada anak LLA risiko tinggi yang mendapatkan protokol 2013 dan 2006.

Perbedaan antara protokol pengobatan 2006 dan 2013 berdasarkan klasifikasi risiko tinggi yaitu fase induksi protokol 2013 pemberian L-asparaginase sudah diberikan pada minggu ke-3, 4, dan 5; diberikan 3 kali selang sehari dalam seminggu sehingga total dalam 3 minggu adalah 9 kali. Sedangkan pada protokol 2006, pemberian L-Asparaginase diberikan pada minggu ke-4 dan 5 diberikan, 3 kali selang sehari dalam seminggu sehingga total pemberian dalam dua minggu adalah 6 kali. Fase intensifikasi protokol 2013 pemberian VCR mulai diberikan pada minggu ke-13, 14, 15, dan 16 dengan tahap setelah 4 minggu (akhir minggu ke-16) dosis diturunkan setiap 3 hari menjadi dosis separuh sebelumnya dan berhenti pada minggu ke-17. Sedangkan pada protokol 2006 VCR mulai diberikan pada minggu ke-14, 15, 16, dan 17. Fase rumatan protokol 2013 pada VCR dan deksametason pemberiannya lebih panjang dibandingkan protokol 2006. Protokol 2013 berakhir pada minggu ke-109 dan protokol 2006 berakhir pada minggu ke-102.

Mekanisme kerja obat-obatan sitostatika yang terdapat di dalam protokol pengobatan 2013 dan 2006, yaitu L-Asp (L-asparaginase) merupakan enzim penting untuk menghidrolisis l-asparagin menjadi asam aspartat dan amonia. Beberapa jenis sel tumor membutuhkan l-asparagin untuk protein sintesis. L-Asp dapat menghambat pertumbuhan sehingga menghasilkan sitotoksitas pada sel leukemia.⁶ Uji klinis yang diperluas pada berbagai keganasan, L-Asp digunakan pada protokol kemoterapi, khususnya keganasan hematopoetik. Penggunaan L-Asp ke dalam protokol sejalan dengan event free survival 5 tahun sekitar 70% pada semua pasien untuk semua kelompok risiko.⁷ Hasil penelitian lain yang membandingkan menggunakan atau tidak menggunakan L-Asp di dalam protokol pengobatan menunjukkan anak-anak LLA yang mendapatkan L-Asp selama pengobatan pada fase induksi dengan waktu pemberian 3x per minggu dalam 3 minggu menghasilkan peningkatan presentase remisi sebesar 93%. Sedangkan pada anak LLA yang hanya mendapatkan VCR dan predinison presentase remisi sebesar 86%.⁸

Vincristine (VCR) adalah salah satu dari sitostatika yang merupakan amino lipofilic, pertama kali diperkenalkan sebagai antikanker lebih dari 45 tahun yang lalu. VCR adalah siklus senyawa sel yang secara langsung mengikat tubulin dan menyebabkan depolimerisasi mikrotubulus, merusak fase_M, dan apoptosis pada mitosis.⁹

Perbedaan risiko biasa pada protokol pengobatan 2006 dan 2013 terletak pada pemberian HD-MTX + leukovorin di fase konsolidasi dan 6-MP. Dosis HD-MTX + leukovorin secara kumulatif lebih tinggi pada protokol 2006 dibandingkan protokol 2013. Protokol 2013 pemberian 6-MP selama 6 minggu, sedangkan protokol 2006 selama 5 minggu.

Hasil yang didapatkan bahwa klasifikasi risiko biasa anak LLA yang mendapatkan protokol 2006 probabilitas terjadi remisi lebih besar dibandingkan dengan anak yang mendapatkan protokol 2013. Probabilitas terjadi remisi pada protokol pengobatan 2006 sebesar 46% dan protokol pengobatan 2013 sebesar 88%. Perbedaan pada risiko biasa ini bisa saja didapat karena proporsi yang tidak sama antara protokol pengobatan 2006 dan 2013. Namun, hasil *log rank test* menunjukkan adanya perbedaan probabilitas kesintasan 3 tahun pada anak LLA risiko biasa yang mendapat protokol 2013 dan 2006 dengan *p-value* 0,07.

Hasil penelitian sebelumnya mengevaluasi dosis tinggi leukovorin selama pengobatan yang

menggunakan metotreksat dosis tinggi pada anak LLA. Didapatkan bahwa gabungan dari semua kelompok risiko (risiko tinggi dan risiko biasa) menunjukkan leukovarin dosis tinggi terkait dengan tingkat kekambuhan yang lebih besar. Meningkatkan dosis leukovarin dapat meningkatkan risiko kambuh sebesar 22% (CI 95% 1 – 49 *p-value* 0,037). Dosis tinggi leukovarin berkorelasi dengan HD-MTX pada 23, 36, dan 42 jam serta waktu eliminasi yang lebih lama. Pilihan MTX dan leukovarin dosis tinggi dapat dianggap keseimbangan yang rumit antara efek dan efek balik.¹⁰

Metotreksat dosis tinggi sendiri merupakan obat antifolat klasik yang banyak digunakan sebagai antikanker. Kemoterapi metotreksat dosis tinggi dengan leukovorin *rescue* digunakan untuk mencegah infiltrasi *extramedullary* pada LLA.¹¹ Leukovorin adalah metabolit aktif asam folat dan koenzim penting untuk sintesis asam nukleat. Leukovorin dapat digunakan sebagai antidot dari efek metotreksat. Leukovorin biasanya diberikan 24 jam setelah metotreksat sehingga tidak mengganggu efek terapeutik metotreksat.¹²

6-MP (6-merkaptopurin) adalah agen antineoplastik antimetabolit dengan sifat immunosupresan. 6-MP mengganggu sintesis asam nukleat dengan menghambat metabolisme purin, biasanya dikombinasikan dengan obat lain dalam pengobatan pemeliharaan remisi untuk leukemia.¹³

Perubahan pada protokol 2013 dari protokol sebelumnya yaitu protokol 2006, terutama pada jadwal pemberian sitostatika, sehingga dari perubahan jadwal pemberian ada beberapa dosis yang secara kumulatif berubah. Pada beberapa fase, terutama pada risiko tinggi fase induksi, intensifikasi, dan rumatan, protokol 2013 jadwal pengobatannya menjadi lebih panjang dibandingkan protokol 2006. Sebaliknya, pada risiko biasa di fase induksi dan konsolidasi protokol 2013, jadwal pemberian menjadi lebih pendek dibandingkan protokol 2006.

Perubahan pada jadwal ini berkaitan dengan toksisitas yang ditimbulkan dari obat-obatan sitostatika, seperti pada pemberian DNR dan HD-MTX + leukovorin. Efek pemakaian DNR dalam jangka panjang dapat menyebabkan CHF pada anak, sedangkan peningkatan akan dosis leukovorin dapat meningkatkan kekambuhan pada anak LLA.

Dari hasil wawancara kepada para informan didapatkan gambaran persepsi mereka akan kedua protokol ini, bahwa secara prinsip kedua protokol ini hampir sama. Namun, karena protokol 2013 merupakan penyempurnaan dari protokol sebelumnya

maka terdapat beberapa perbedaan di antara keduanya, walaupun tidak jauh.

Persamaan di antara kedua protokol ini adalah komponen pengobatan yang digunakan, cara persiapan, cara pemberian, serta penilaian, baik sebelum maupun sesudah kemoterapi. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa kedua protokol ini tidak jauh berbeda.

Perbedaan kedua protokol ini terletak jadwal pemberian kemoterapi yang lebih cepat dibandingkan protokol sebelumnya. Dosis pada protokol 2013 secara kumulatif juga bertambah dibandingkan protokol 2006.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah waktu yang terlampau pendek untuk melihat sebuah perbedaan karena protokol 2013 mulai dijalankan pada awal tahun 2014. Akibatnya, waktu pengamatan lebih pendek dibandingkan protokol 2006. Adanya bias seleksi yang disebabkan oleh beberapa status rekam medis yang tidak ditemukan dan tidak aktif lagi sehingga hanya dilakukan pemeriksaan pada status yang masih aktif dan dapat ditemukan. Bias seleksi lain juga terjadi, seperti *selective loss to follow up*, karena waktu pengobatan panjang dan masih ada beberapa dari responden yang belum menyelesaikan pengobatannya. Subjek yang mengalami *lost to follow up* pada protokol 2006 sebesar 40% sedangkan protokol 2013 sebesar 18%. Jika dilihat dari segi menghilang disebabkan meninggal, pada protokol 2013 sebesar 46% dan pada protokol 2006 sebesar 10%.

Protokol pengobatan 2006 dan 2013 sudah diterapkan di hampir semua rumah sakit di Indonesia sehingga seharusnya dapat digeneralisasikan. Namun, jika dilihat hasil CI 90%; 0,524 - 4,062, kekuatan studi yang digunakan adalah 80%, dan ada seleksi bias, hasil yang didapat tidak memungkinkan untuk digeneralisasi di populasi sebenarnya.

KESIMPULAN

Secara prinsip, kedua protokol ini sama. Namun, terdapat beberapa perbedaan di antara kedua protokol ini, yaitu pada aspek jadwal pemberian yang berubah dari protokol sebelumnya serta adanya peningkatan secara kumulatif obat-obatan yang digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Price S., Wilson LM. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC; 2006.
2. Kesehatan BJD dan I. *Situasi Penyakit Kanker In: Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Kementerian Kesehatan RI. 2015;1–10.
3. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A self-Learning Text*. 3rd ed. New York: Springer Science & Business; 2012.
4. American Cancer Society. Childhood Leukemia What is childhood leukemia? [serial online]. 2016 [cited 2017 Jan 10]. Didapat dari <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>
5. Fianza PI. *Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2006.
6. Truelove E, Fielding A., Hunt B. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* [serial online]. 2013;27(3):553–9. Didapat dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099335>
7. Müller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;28(2):97–113.
8. Egler R, Ahuja S, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* [serial online]. 2016;7(2):62. Didapat dari <http://www.jpharmacol.com/text.asp?2016/7/2/62/184769>
9. Soosay Raj TA, Smith AM, Moore AS. Vincristine sulfate liposomal injection for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:4361–9.
10. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J, Kanerva J a, Seidel H, Schmiegelow K. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006;20(11):1955–62.
11. Ariawati K, Ayu G, Nilawati P, Sakit R, Pusat U, Denpasar S. Estimasi laju filtrasi glomerulus penderita leukemia limfoblastik akut yang mendapatkan kemoterapi metotreksat dosis tinggi. 2016;51:132–6.
12. BC Cancer Agency. Drug name: Leucovorin [Internet]. BC Cancer Agency Drug Manual. 2013. p. 1–7. Didapat dari http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug_Index/Leucovorin_monograph_1Apr2013_formatted.pdf
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. 2nd ed. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2010. 1-46 p.